

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

#2

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



REC'D 1:8 MAY 2004	
WIPO	PCT

EP04/26

Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 103 00 049.6

Anmeldetag: 3. Januar 2003

Anmelder/Inhaber: Morphochem AG Aktiengesellschaft für
kombinatorische Chemie, 81379 München/DE

Bezeichnung: Neue Verbindungen, die Faktor VIIa inhibieren

IPC: C 07 H, A 61 K, A 61 P

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

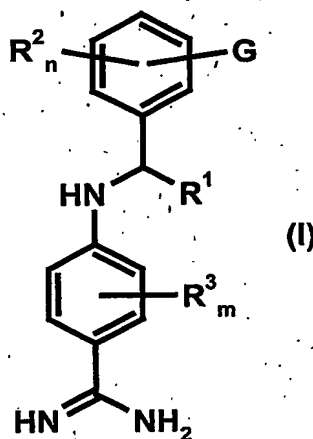
München, den 21. April 2004
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Faust

BEST AVAILABLE COPY

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Verbindungen der Formel (I):



10 Diese Verbindungen stellen sehr wirksame Faktor VIIa-Inhibitoren dar und sind deshalb vor allem bei der Behandlung und/oder Vorbeugung von Thrombosen, Apoplexie, Herzinfarkt, Entzündung, Arteriosklerose und Tumorerkrankungen von Interesse.

Neue Verbindungen, die Faktor VIIa inhibieren

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Verbindungen mit blutgerinnungshemmender Wirkung, sogenannte Anti-koagulantien. Diese Verbindungen stellen sehr wirksame Faktor VIIa-Inhibitoren dar und sind deshalb vor allem bei der Behandlung und/oder Vorbeugung von Thrombosen, Apoplexie, Herzinfarkt, Entzündung, Arteriosklerose und Tumorerkrankungen von Interesse.

Thromboembolytische Erkrankungen beruhen auf einer erhöhten Blutgerinnungsneigung bei Personen mit Risikofaktoren, wie z.B. größeren Operationen, längerer Immobilisierung, Knochenbrüchen der unteren Extremitäten, Fettleibigkeit, Blutfett-Stoffwechselstörungen, Infektionen mit gramnegativen Organismen, Krebs und höherem Alter.

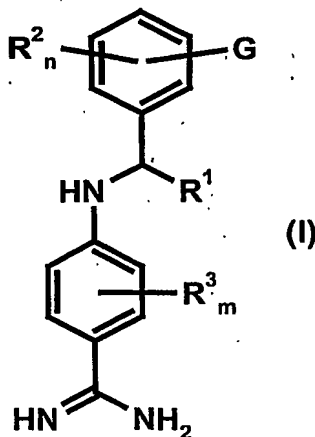
Venöse Thrombosen können dazu führen, daß das von der betroffenen Vene entsorgte Gewebe ein Ödem oder eine Entzündung entwickelt. Thrombose einer tieferliegenden Vene (sogenannte „Deep Vein Thrombosis“) kann zu schwerwiegenden Komplikationen wie z.B. Lungenembolie führen. Arterielle Thrombose kann zur ischämischen Nekrose des von der betroffenen Arterie versorgten Gewebes führen, wie z.B. zu myokardialem Infarkt im Falle einer betroffenen Herzkranzarterie. Weitere thromboembolytische Erkrankungen sind z.B. Arteriosklerose, Apoplexie (Schlaganfall), Angina pectoris, Claudicatio intermittens.

Faktor VIIa Inhibitoren hemmen die durch Faktor VIIa und den Gewebefaktor induzierte Bildung der Gerinnungsfaktoren Xa, IXa und Thrombin. Sie beeinflussen dadurch

sowohl die durch diese Faktoren induzierte Plättchenaggregation als auch die plasmatische Blutgerinnung. Sie verhindern damit die Entstehung von Thromben und können bei der Bekämpfung bzw. Verhütung von Krankheiten, wie Thrombose, Apoplexie, Herzinfarkt, Entzündung und Arteriosklerose verwendet werden. Ferner haben diese Verbindungen einen Effekt auf Tumorzellen und verhindern Metastasen. Somit können sie auch als Antitumormittel eingesetzt werden.

Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung bestand in der Bereitstellung neuer Faktor VIIa-Inhibitoren mit verbesserter Wirksamkeit, verringerter Nebenwirkung und/oder erhöhter Selektivität. Zudem sollten geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen bereitgestellt werden. Diese Verbindungen bzw. Zusammensetzungen sollten parenteral oder oral, insbesondere oral verabreichbar sein.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine Verbindung der allgemeinen Formel (I):



wobei

R^1 ein Wasserstoffatom, ein Heteroalkyl-, ein Heteroalkylcycloalkyl- oder ein Heteroaralkylrest ist,

5

die Reste R^2 unabhängig voneinander Halogenatome, Hydroxy-, Amino-, Nitro- oder Thiolgruppen, Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-, Heteroalkylcycloalkyl-,
10 Heterocycloalkyl-, Aralkyl- oder Heteroaralkylreste sind,

10

die Reste R^3 unabhängig voneinander Halogenatome, Hydroxy-, Amino-, Nitro- oder Thiolgruppen, Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-,
15 Cycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-, Heteroalkylcycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aralkyl- oder Heteroaralkylreste sind,

15

G eine Glycosylgruppe ist,

20 n gleich 0, 1, 2, 3 oder 4 ist und

20

m gleich 0, 1, 2, 3 oder 4 ist,

20

oder ein pharmakologisch akzeptables Salz, Solvat, Hydrat
25 oder eine pharmakologisch akzeptable Formulierung derselben.

25

Der Ausdruck Alkyl bezieht sich auf eine gesättigte, geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffgruppe, die
30 1 bis 12 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 1 bis 6 Kohlenstoffatome, besonders bevorzugt 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist, z.B. die Methyl-, Ethyl-, Propyl-,

30

Isopropyl-, Isobutyl-, tert-Butyl-, n-Hexyl-, 2,2-Dimethylbutyl- oder n-Octyl-Gruppe.

Die Ausdrücke Alkenyl und Alkynyl beziehen sich auf
5 zumindest teilweise ungesättigte, geradkettige oder
verzweigte Kohlenwasserstoffgruppen, die 2 bis 12
Kohlenstoffatome, vorzugsweise 2 bis 6 Kohlenstoffatome,
besonders bevorzugt 2 bis 4 Kohlenstoffatome aufweisen,
z. B. die Ethenyl-, Allyl-, Acetylenyl-, Propargyl-,
10 Isoprenyl- oder Hex-2-enyl-Gruppe. Bevorzugt weisen
Alkenylgruppen eine oder zwei (besonders bevorzugt eine)
Doppelbindungen bzw. Alkynylgruppen eine oder zwei
(besonders bevorzugt eine) Dreifachbindungen auf.

15 Des weiteren beziehen sich die Begriffe Alkyl-, Alkenyl
und Alkynyl auf Gruppen, bei der ein oder mehrere
Wasserstoffatome durch ein Halogenatom (bevorzugt F oder
Cl) ersetzt sind wie z. B. die 2,2,2-Trichlorethyl-, oder
die Trifluormethylgruppe.

20 Der Ausdruck Heteroalkyl bezieht sich auf eine Alkyl-,
eine Alkenyl- oder eine Alkynyl-Gruppe, in der ein oder
mehrere (bevorzugt 1, 2 oder 3) Kohlenstoffatome durch
ein Sauerstoff-, Stickstoff-, Phosphor-, Bor-, Selen-,
25 Silizium- oder Schwefelatom ersetzt sind (bevorzugt
Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff). Der Ausdruck
Heteroalkyl bezieht sich des weiteren auf eine
Carbonsäure oder eine von einer Carbonsäure abgeleitete
Gruppe wie z. B. Acyl, Acylalkyl, Alkoxy-carbonyl,
30 Acyloxy, Acyloxyalkyl, Carboxyalkylamid oder Alkoxy-car-
bonyloxy.

Beispiele für Heteroalkylgruppen sind Gruppen der Formeln

R^a-O-Y- , R^a-S-Y- , $R^a-N(R^b)-Y-$, $R^a-CO-Y-$, $R^a-O-CO-Y-$,
 $R^a-CO-O-Y-$, $R^a-CO-N(R^b)-Y-$, $R^a-N(R^b)-CO-Y-$,
 $R^a-O-CO-N(R^b)-Y-$, $R^a-N(R^b)-CO-O-Y-$, $R^a-N(R^b)-CO-N(R^c)-Y-$,
5 $R^a-O-CO-O-Y-$, $R^a-N(R^b)-C(=NR^d)-N(R^c)-Y-$, $R^a-CS-Y-$,
 $R^a-O-CS-Y-$, $R^a-CS-O-Y-$, $R^a-CS-N(R^b)-Y-$, $R^a-N(R^b)-CS-Y-$,
 $R^a-O-CS-N(R^b)-Y-$, $R^a-N(R^b)-CS-O-Y-$, $R^a-N(R^b)-CS-N(R^c)-Y-$,
 $R^a-O-CS-O-Y-$, $R^a-S-CO-Y-$, $R^a-CO-S-Y-$, $R^a-S-CO-N(R^b)-Y-$,
 $R^a-N(R^b)-CO-S-Y-$, $R^a-S-CO-O-Y-$, $R^a-O-CO-S-Y-$, $R^a-S-CO-S-Y-$,
10 $R^a-S-CS-Y-$, $R^a-CS-S-Y-$, $R^a-S-CS-N(R^b)-Y-$, $R^a-N(R^b)-CS-S-Y-$,
 $R^a-S-CS-O-Y-$, $R^a-O-CS-S-Y-$, wobei R^a ein Wasserstoffatom,
eine C_1-C_6 -Alkyl-, eine C_1-C_6 -Alkenyl- oder eine C_1-C_6 -
Alkynylgruppe; R^b ein Wasserstoffatom, eine C_1-C_6 -Alkyl-,
eine C_1-C_6 -Alkenyl- oder eine C_1-C_6 -Alkynylgruppe; R^c ein
15 Wasserstoffatom, eine C_1-C_6 -Alkyl-, eine C_1-C_6 -Alkenyl-
oder eine C_1-C_6 -Alkynylgruppe; R^d ein Wasserstoffatom,
eine C_1-C_6 -Alkyl-, eine C_1-C_6 -Alkenyl- oder eine C_1-C_6 -
Alkynylgruppe und Y eine direkte Bindung, eine C_1-C_6 -
Alkyl-, eine C_1-C_6 -Alkenyl- oder eine C_1-C_6 -
20 Alkynylengruppe ist, wobei jede Heteroalkylgruppe
mindestens ein Kohlenstoffatom enthält und ein oder
mehrere Wasserstoffatome durch Fluor- oder Chloratome
ersetzt sein können. Konkrete Beispiele für
Heteroalkylgruppen sind Methoxy, Trifluormethoxy, Ethoxy,
25 n-Propyloxy, iso-Propyloxy, tert-Butyloxy, Methoxymethyl,
Ethoxymethyl, Methoxyethyl, Methylamino, Ethylamino,
Dimethylamino, Diethylamino, iso-Propylethylamino,
Methylaminomethyl, Ethylaminomethyl, Di-iso-Propyl-
aminoethyl, Enolether, Dimethylaminomethyl, Dimethyl-
30 aminoethyl, Acetyl, Propionyl, Butyryloxy, Acetyloxy,
Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, N-Ethyl-N-Methyl-
carbamoyl oder N-Methylcarbamoyl. Weitere Beispiele für
Heteroalkylgruppen sind Nitril-, Isonitril-, Cyanat-,

Thiocyanat-, Isocyanat-, Isothiocyanat und Alkylnitrilgruppen.

Der Ausdruck Cycloalkyl bezieht sich auf eine gesättigte oder teilweise ungesättigte (z. B. Cycloalkenyl) cyclische Gruppe, die einen oder mehrere Ringe (bevorzugt 1 oder 2) aufweist, die ein Gerüst bilden, welches 3 bis 14 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 3 bis 10 (insbesondere 3, 4, 5, 6 oder 7) Kohlenstoffatome enthält. Der Ausdruck Cycloalkyl bezieht sich weiterhin auf Gruppen, bei denen ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder OH, =O, SH, =S, NH₂, =NH oder NO₂-Gruppen ersetzt sind also z. B. cyclische Ketone wie z. B. Cyclohexanon, 2-Cyclohexanon oder Cyclopentanon. Weitere konkrete Beispiele für Cycloalkylgruppen sind die Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Spiro[4,5]-decanyl-, Norbornyl-, Cyclohexyl-, Cyclopentenyl-, Cyclohexadienyl-, Decalanyl-, Cubanyl-, Bicyclo[4.3.0]nonyl-, Tetralin-, Cyclopentylcyclohexyl-, Fluorcyclohexyl- oder die Cyclohex-2-enyl-Gruppe.

Der Ausdruck Heterocycloalkyl bezieht sich auf eine Cycloalkylgruppe wie oben definiert, in der ein oder mehrere (bevorzugt 1, 2 oder 3) Ring-Kohlenstoffatome durch ein Sauerstoff-, Stickstoff-, Silizium-, Selen-, Phosphor- oder Schwefelatom (bevorzugt Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff) ersetzt sind. Bevorzugt besitzt eine Heterocycloalkylgruppe 1 oder 2 Ringe mit 3 bis 10 (insbesondere 3, 4, 5, 6 oder 7) Ringatomen. Der Ausdruck Heterocycloalkyl bezieht sich weiterhin auf Gruppen, bei denen ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder OH, =O, SH, =S, NH₂, =NH oder NO₂-Gruppen ersetzt sind. Beispiele sind die

Piperidyl-, Morpholinyl-, Urotropinyl-, Pyrrolidinyl-, Tetrahydrothiophenyl-, Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrofuryl-, Oxacyclopropyl-, Azacyclopropyl- oder 2-Pyrazolinyl-Gruppe sowie Lactame, Lactone, cyclische Imide und cyclische Anhydride.

Der Ausdruck Alkylcycloalkyl bezieht sich auf Gruppen, die entsprechend den obigen Definitionen sowohl Cycloalkyl- wie auch Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylgruppen enthalten, z. B. Alkylcycloalkyl-, Alkylcycloalkenyl-, Alkenylcycloalkyl- und Alkynylcycloalkylgruppen. Bevorzugt enthält eine Alkylcycloalkylgruppe eine Cycloalkylgruppe, die einen oder zwei Ringe aufweist, die ein Gerüst bilden, welches 3 bis 10 (insbesondere 3, 4, 5, 6 oder 7) Kohlenstoffatome enthält und eine oder zwei Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylgruppen mit 1 oder 2 bis 6 Kohlenstoffatomen.

Der Ausdruck Heteroalkylcycloalkyl bezieht sich auf Alkylcycloalkylgruppen, wie oben definiert, in der ein oder mehrere (bevorzugt 1, 2 oder 3) Kohlenstoffatome durch ein Sauerstoff-, Stickstoff-, Silizium-, Selen-, Phosphor- oder Schwefelatom (bevorzugt Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff) ersetzt sind. Bevorzugt besitzt eine Heteroalkylcycloalkylgruppe 1 oder 2 Ringe mit 3 bis 10 (insbesondere 3, 4, 5, 6 oder 7) Ringatomen und eine oder zwei Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl- oder Heteroalkylgruppen mit 1 oder 2 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispiele derartiger Gruppen sind Alkylheterocycloalkyl, Alkylheterocycloalkenyl, Alkenylheterocycloalkyl, Alkynylheterocycloalkyl, Heteroalkylcycloalkyl, Heteroalkylheterocycloalkyl und Heteroalkylheterocycloalkenyl,

wobei die cyclischen Gruppen gesättigt oder einfach, zweifach oder dreifach ungesättigt sind.

Der Ausdruck Aryl bzw. Ar bezieht sich auf eine
5 aromatische Gruppe, die einen oder mehrere Ringe hat, und durch ein Gerüst gebildet wird, das 6 bis 14 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 6 bis 10 (insbesondere 6) Kohlenstoffatome enthält. Der Ausdruck Aryl (bzw. Ar) bezieht sich weiterhin auf Gruppen, bei denen ein oder
10 mehrere Wasserstoffatome durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder OH, SH, NH₂, oder NO₂-Gruppen ersetzt sind. Beispiele sind die Phenyl-, Naphthyl-, Biphenyl-, 2-Fluorphenyl, Anilinyll-, 3-Nitrophenyl oder 4-Hydroxyphenyl-Gruppe.

15 Der Ausdruck Heteroaryl bezieht sich auf eine aromatische Gruppe, die einen oder mehrere Ringe hat, und durch ein Gerüst gebildet wird, das 5 bis 14 Ringatome, vorzugsweise 5 bis 10 (insbesondere 5 oder 6) Ringatome
20 enthält und ein oder mehrere (bevorzugt 1, 2, 3 oder 4) Sauerstoff-, Stickstoff-, Phosphor- oder Schwefel-Ringatome (bevorzugt O, S oder N) enthält. Der Ausdruck Heteroaryl bezieht sich weiterhin auf Gruppen, bei denen ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Fluor-, Chlor-,
25 Brom- oder Jodatome oder OH, SH, NH₂, oder NO₂-Gruppen ersetzt sind. Beispiele sind 4-Pyridyl-, 2-Imidazolyl-, 3-Phenylpyrrolyl-, Thiazolyl-, Oxazolyl-, Triazolyl-, Tetrazolyl-, Isoxazolyl-, Indazolyl-, Indolyl-, Benzimidazolyl-, Pyridazinyl-, Chinolinyl-, Purinyl-,
30 Carbazolyl-, Acridinyl-, Pyrimidyl-, 2,3'-Bifuryl-, 3-Pyrazolyl- und Isochinolinyl-Gruppen.

Der Ausdruck Aralkyl bezieht sich auf Gruppen, die entsprechend den obigen Definitionen sowohl Aryl- wie auch Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl- und/oder Cycloalkylgruppen enthalten, wie z. B. Arylalkyl-, Arylalkenyl-, Arylalkynyl-, Arylcycloalkyl-, Arylcycloalkenyl-, Alkylaryl-, cycloalkyl- und Alkylarylcycloalkenylgruppen. Konkrete Beispiele für Aralkyle sind Toluol, Xylol, Mesitylen, Styrol, Benzylchlorid, o-Fluortoluol, 1H-Inden, Tetralin, Dihydronaphthaline, Indanon, Phenylcyclopentyl, Cumol, Cyclo-hexylphenyl, Fluoren und Indan. Bevorzugt enthält eine Aralkylgruppe ein aromatisches Ringsystem (1 oder 2 Ringe) mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen und ein oder zwei Alkyl-, Alkenyl- und/oder Alkynylgruppen mit 1 oder 2 bis 6 Kohlenstoffatomen und/oder eine Cycloalkylgruppe mit 5 oder 6 Ringkohlenstoffatomen.

Der Ausdruck Heteroaralkyl bezieht sich auf eine Aralkylgruppe wie oben definiert, in der ein oder mehrere (bevorzugt 1, 2, 3 oder 4) Kohlenstoffatome durch ein Sauerstoff-, Stickstoff-, Silizium-, Selen-, Phosphor-, Bor- oder Schwefelatom (bevorzugt Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff) ersetzt sind, d. h. auf Gruppen, die entsprechend den obigen Definitionen sowohl Aryl- bzw. Heteroaryl- wie auch Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl- und/oder Heteroalkyl- und/oder Cycloalkyl- und/oder Heterocycloalkylgruppen enthalten. Bevorzugt enthält eine Heteroaralkylgruppe ein aromatisches Ringsystem (1 oder 2 Ringe) mit 5 oder 6 bis 10 Kohlenstoffatomen und ein oder zwei Alkyl-, Alkenyl- und/oder Alkynylgruppen mit 1 oder 2 bis 6 Kohlenstoffatomen und/oder eine Cycloalkylgruppe mit 5 oder 6 Ringkohlenstoffatomen, wobei 1, 2, 3 oder 4 dieser Kohlenstoffatome durch Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatome ersetzt sind.

Beispiele sind Arylheteroalkyl-, Arylheterocycloalkyl-, Arylheterocycloalkenyl-, Arylalkylheterocycloalkyl-, Arylalkenylheterocycloalkyl-, Arylalkinylheterocycloalkyl-, Arylalkylheterocycloalkenyl-, Heteroarylalkyl-, Heteroarylalkenyl-, Heteroarylalkinyl-, Heteroarylheteroalkyl-, Heteroarylcycloalkyl-, Heteroarylcycloalkenyl-, Heteroarylheterocycloalkyl-, Heteroarylheterocycloalkenyl-, Heteroarylalkylcycloalkyl-, Heteroarylalkylheterocycloalkenyl- und Heteroarylheteroalkylheterocycloalkyl-Gruppen, wobei die cyclischen Gruppen gesättigt oder einfach, zweifach oder dreifach ungesättigt sind. Konkrete Beispiele sind die Tetrahydroisochinolinyl-, Benzoyl-, 2- oder 3-Ethyl-indolyl-, 4-Methylpyridino-, 2-, 3- oder 4-Methoxyphenyl-, 4-Ethoxyphenyl-, 2-, 3- oder 4-Carboxyphenylalkylgruppe.

Die Ausdrücke Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, Alkylcycloalkyl, Heteroalkylcycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Alkyl und Heteroalkyl beziehen sich auch auf Gruppen, in denen ein oder mehrere Wasserstoffatome solcher Gruppen durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder OH, =O, SH, =S, NH₂, =NH oder NO₂-Gruppen ersetzt sind.

Der Ausdruck "gegebenenfalls substituiert" bezieht sich auch auf Gruppen, in denen ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder OH, =O, SH, =S, NH₂, =NH oder NO₂-Gruppen ersetzt sind. Dieser Ausdruck bezieht sich weiterhin auf Gruppen, die mit unsubstituierten C₁-C₆ Alkyl-, C₂-C₆ Alkenyl-, C₂-C₆ Alkinyl-, C₁-C₆ Heteroalkyl-, C₃-C₁₀ Cycloalkyl-, C₂-C₉ Heterocycloalkyl-, C₆-C₁₀ Aryl-, C₁-C₉ Heteroaryl-, C₇-C₁₂

Aralkyl- oder C₂-C₁₁ Heteroaralkylgruppen substituiert sind.

Im Kontext der vorliegenden Erfindung bezieht sich der Ausdruck Glycosylgruppe auf ein über eine α - oder β -O, S, N oder C-glycosidische Bindung (bevorzugt eine O-glycosidische Bindung) gebundenes Saccharid (Mono- oder Oligosaccharid), insbesondere ein Monosaccharid, vorzugsweise β -D-Glucose.

Verbindungen der Formel (I) können aufgrund ihrer Substitution ein oder mehrere Chiralitätszentren enthalten. Die vorliegende Erfindung umfasst daher sowohl alle reinen Enantiomere und alle reinen Diastereomere, als auch deren Gemische in jedem Mischungsverhältnis. Des weiteren sind von der vorliegenden Erfindung auch alle cis/trans-Isomeren der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sowie Gemische davon umfasst. Des weiteren sind von der vorliegenden Erfindung alle tautomeren Formen der Verbindungen der Formel (I) umfasst.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), wobei R¹ ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe der Formel COOR⁴ oder CONR⁵R⁶ ist, wobei R⁴, R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander Wasserstoffatome, Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Heteroaralkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-, Heteroalkylcycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aralkyl- oder Heteroaralkylreste sind, oder R⁵ und R⁶ zusammen Teil eines gegebenenfalls substituierten Heteroaryl- oder Heterocycloalkylrings sind.

Weiter bevorzugt ist R^4 ein Wasserstoffatom, ein C_1 - C_4 Alkyl oder ein Benzylrest.

5 Besonders bevorzugt ist R^1 ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe der Formel $COOH$ oder $COOEt$.

Des weiteren bevorzugt ist R^1 eine Gruppe der Formel $CONHR^5$, wobei R^5 wiederum bevorzugt eine Aralkyl- (insbesondere Benzyl-) oder eine Heteroaralkylgruppe ist.

10

Weiter bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), wobei m gleich 0 ist.

15

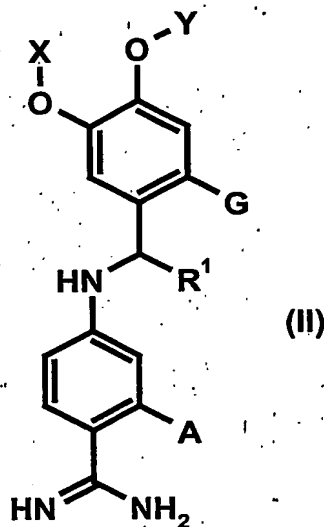
Wiederum bevorzugt ist m gleich 1, wobei R^3 besonders bevorzugt eine Hydroxygruppe ist, die in ortho-Position zur Amidinogruppe an den Phenylring gebunden ist.

20

Wiederum bevorzugt sind die Reste R^2 unabhängig voneinander C_1 - C_4 Alkyloxy-, C_1 - C_4 Hydroxyalkyloxy- oder Benzyloxygruppen; wobei R^2 besonders bevorzugt Methoxy- oder Ethyloxygruppen sind.

25

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (II):



wobei X eine $\text{C}_1\text{-C}_4$ Alkyl- oder eine Benzylgruppe (insbesondere eine Methyl- oder eine Ethylgruppe) ist; Y eine $\text{C}_1\text{-C}_4$ Alkyl- oder eine Benzylgruppe (insbesondere eine Methyl- oder eine Ethylgruppe) ist; G eine Glycosylgruppe (insbesondere eine $\beta\text{-D-Glucosyloxy}$ gruppe) ist; A ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxygruppe ist und R^1 ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe der Formel COOH oder COOEt ist, oder pharmakologisch akzeptable Salze, Solvate, Hydrate oder pharmakologisch akzeptable Formulierungen derselben.

Insbesondere bevorzugt sind Verbindungen der Formeln (I) und (II), wobei die Stereochemie an dem Kohlenstoffatom, das R^1 trägt (R) nach der Cahn-Ingold-Prelog Nomenklatur aufweist.

Beispiele für pharmakologisch akzeptable Salze der Verbindungen der Formel (I) sind Salze von physiologisch akzeptablen Mineralsäuren wie Salzsäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure; oder Salze von organischen Säuren wie Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Milchsäure,

Essigsäure, Trifluoressigsäure, Zitronensäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Salicylsäure. Verbindungen der Formel (I) können solvatisiert, insbesondere hydratisiert sein. Die Hydratisierung kann
5 z.B. während des Herstellungsverfahrens oder als Folge der hygroskopischen Natur der anfänglich wasserfreien Verbindungen der Formel (I) auftreten.

Die pharmazeutischen Zusammensetzungen gemäß der
10 vorliegenden Erfindung enthalten mindestens eine Verbindung der Formel (I) als Wirkstoff und fakultativ Trägerstoffe und/oder Adjuvantien.

Die Pro-Drugs, die ebenfalls Gegenstand der vorliegenden
15 Erfindung sind, bestehen aus einer Verbindung der Formel (I) und mindestens einer pharmakologisch akzeptablen Schutzgruppe, die unter physiologischen Bedingungen abgespalten wird, z.B. einer Alkoxy-, Aralkyloxy-, Acyl- oder Acyloxy-Gruppe, wie z.B. einer Hydroxy-, Methoxy-,
20 Ethoxy-, Benzyloxy-, Acetyl- oder Acetyloxy-Gruppe.

Eine Verbindung oder pharmazeutische Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung kann zur Hemmung von Faktor VIIa-Aktivität, zur Vorbeugung und/oder Behandlung von
25 thromboembolytischen Erkrankungen, arterieller Restenose, Blutvergiftung, Krebs, akuten Entzündungen oder sonstigen Erkrankungen, die durch Faktor VIIa-Aktivität vermittelt werden, und insbesondere von venösen Thrombosen, Ödemen oder Entzündungen, von „Deep Vein Thrombosis“, Lungen-
30 embolien, thromboembolytischen Komplikationen nach größeren Operationen, bei der Gefäßchirurgie, längerer Immobilisierung, Knochenbrüchen der unteren Extremitäten etc., von arteriellen Thrombosen, insbesondere der

Herzkranzgefäße bei myokardialem Infarkt sowie Arteriosklerose, Apoplexie, Angina pectoris, Claudicatio intermittens verwendet werden, um nur einige Indikationen zu nennen.

5

Wie oben erwähnt, liegt die therapeutische Verwendung der Verbindungen der Formel (I), ihrer pharmakologisch akzeptablen Salze bzw. Solvate und Hydrate sowie Formulierungen und pharmazeutischen Zusammensetzungen im Rahmen der vorliegenden Erfindung.

10

Auch die Verwendung dieser Wirkstoffe zur Herstellung von Arzneimitteln zur Vorbeugung und/oder Behandlung der beschriebenen Erkrankungen ist Gegenstand der vorliegenden Erfindung. Im allgemeinen werden Verbindungen der Formel (I) unter Anwendung der bekannten und akzeptablen Modi, entweder einzeln oder in Kombination mit einem beliebigen anderen therapeutischen Mittel verabreicht. Solche therapeutisch nützlichen Mittel können auf einem der folgenden Wege verabreicht werden: oral, z.B. als Dragees, überzogene Tabletten, Pillen, Halbfeststoffe, weiche oder harte Kapseln, Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen; parenteral, z.B. als injizierbare Lösung; rektal als Suppositorien; durch Inhalation, z.B. als Pulverformulierung oder Spray, transdermal oder intranasal. Zur Herstellung solcher Tabletten, Pillen, Halbfeststoffe, überzogenen Tabletten, Dragees und harten Gelatinekapseln kann das therapeutisch verwendbare Produkt mit pharmakologisch inerten, anorganischen oder organischen Arzneimittelträgersubstanzen vermischt werden, z.B. mit Lactose, Sucrose, Glucose, Gelatine, Malz, Silicagel, Stärke oder Derivaten derselben, Talkum, Stearinsäure oder ihren Salzen, Trockenmagermilch und dgl. Zur Herstellung von weichen Kapseln kann man Arzneimittelträgerstoffe wie z.B. pflanzliche Öle,

30

25

20

15

10

5

35

Petroleum, tierische oder synthetische Öle, Wachs, Fett, Polyole einsetzen. Zur Herstellung von flüssigen Lösungen und Sirups kann man Arzneimittelträgerstoffe wie z.B. Wasser, Alkohole, wäßrige Salzlösung, wäßrige Dextrose, Polyole, Glycerin, pflanzliche Öle, Petroleum, tierische oder synthetische Öle verwenden. Für Suppositorien kann man Arzneimittelträgerstoffe wie z.B. pflanzliche Öle, Petroleum, tierische oder synthetische Öle, Wachs, Fett und Polyole verwenden. Für Aerosol-Formulierungen kann man komprimierte Gase, die für diesen Zweck geeignet sind, wie z.B. Sauerstoff, Stickstoff und Kohlendioxid einsetzen. Die pharmazeutisch verwendbaren Mittel können auch Zusatzstoffe zur Konservierung, Stabilisierung, Emulgatoren, Süßstoffe, Aromastoffe, Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks, Puffer, Umhüllungszusatzstoffe und Antioxidantien enthalten.

Kombinationen mit anderen therapeutischen Mitteln können andere Wirkstoffe beinhalten, die gewöhnlich zur Vorbeugung und/oder Behandlung von thromboembolytischen Erkrankungen eingesetzt werden wie z.B. Warfarin etc.

Zur Vorbeugung und/oder Behandlung der oben beschriebenen Erkrankungen kann die Dosis der erfindungsgemäßen biologisch aktiven Verbindung innerhalb breiter Grenzen variieren und kann auf den individuellen Bedarf eingestellt werden. Im allgemeinen ist eine Dosis von 0,1 µg bis 20 mg/kg Körpergewicht pro Tag geeignet, wobei eine bevorzugte Dosis 0,5 bis 4 mg/kg pro Tag ist. In geeigneten Fällen kann die Dosis auch unter oder über den oben angegebenen Werten liegen.

Die tägliche Dosis kann beispielsweise in 1, 2, 3 oder 4 Einzeldosen verabreicht werden. Auch ist es möglich, die Dosis für eine Woche als Einzeldosis zu verabreichen.

5 Die hier beschriebenen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zeichnen sich gegenüber den im Stand der Technik beschriebenen Verbindungen (EP0921116, WO0035858, WO0190051) durch bessere Bioverfügbarkeit (insbesondere orale Bioverfügbarkeit) aus.

10

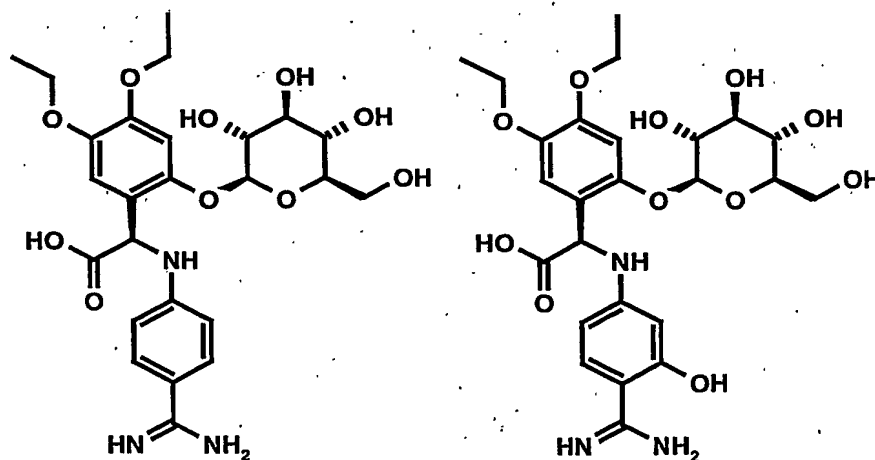
Verbindungen der Formeln (I) und (II) können analog zu den in EP0921116, WO0035858 und WO0190051 beschriebenen Verfahren unter Verwendung geeigneter Ausgangsmaterialien hergestellt werden. Glycosylierte Benzaldehyde können z.

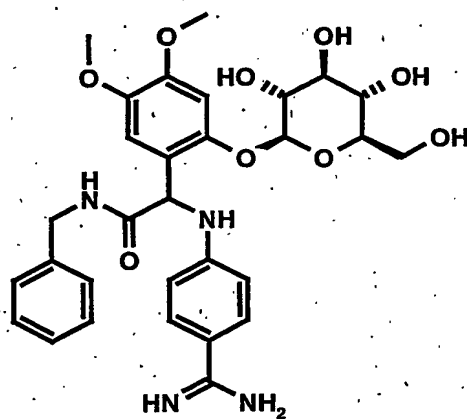
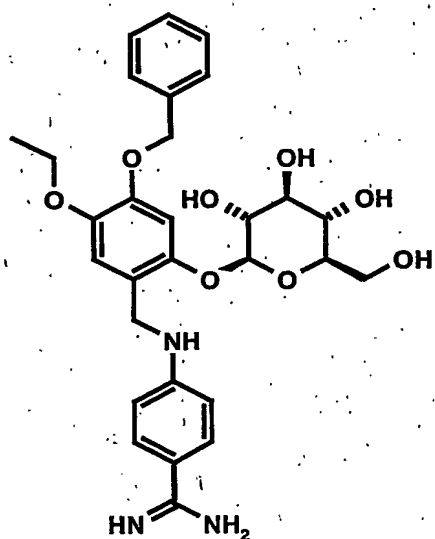
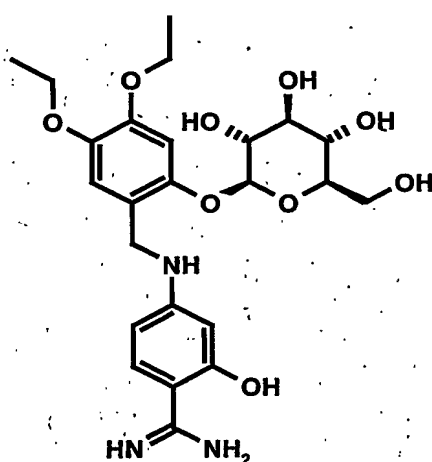
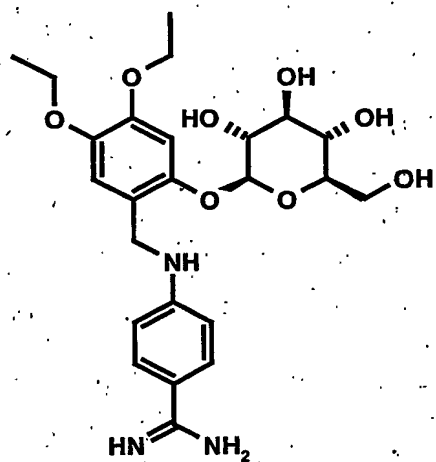
15

B. nach den in Kleine et al. Carbohydrate Research 1985, 142, 333-337 und Brewster et al. Tetrahedron Letters 1997, 5051-5054 beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

20

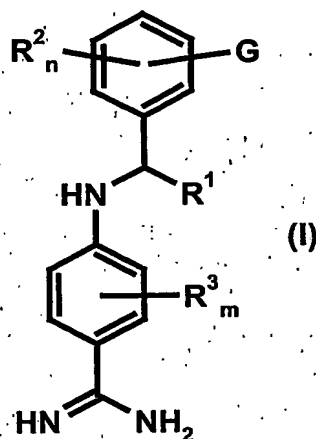
BEISPIELE





Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I):



wobei

R^1 ein Wasserstoffatom, ein Heteroalkyl-, ein Heteroalkylcycloalkyl- oder ein Heteroaralkylrest ist,

die Reste R^2 unabhängig voneinander Halogenatome, Hydroxy-, Amino-, Nitro- oder Thiolgruppen, Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-, Heteroalkylcycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aralkyl- oder Heteroaralkylreste sind,

die Reste R^3 unabhängig voneinander Halogenatome, Hydroxy-, Amino-, Nitro- oder Thiolgruppen, Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-, Heteroalkylcycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aralkyl- oder Heteroaralkylreste sind,

G eine Glycosylgruppe ist,

n gleich 0, 1, 2, 3 oder 4 ist und

m gleich 0, 1, 2, 3 oder 4 ist,

oder ein pharmakologisch akzeptables Salz, Solvat, Hydrat oder eine pharmakologisch akzeptable Formulierung derselben.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei R^1 ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe der Formel COOR^4 oder CONR^5R^6 ist, wobei R^4 , R^5 und R^6 unabhängig voneinander Wasserstoffatome, Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-, Heteroalkylcycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aralkyl- oder Heteroaralkylreste sind, oder R^5 und R^6 zusammen Teil eines gegebenenfalls substituierten Heteroaryl- oder Heterocycloalkylrings sind.

3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, wobei R^4 ein Wasserstoffatom, ein $\text{C}_1\text{-C}_4$ Alkyl oder ein Benzylrest ist.

4. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei R^1 ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe der Formel COOH oder COOEt ist.

5. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei R^1 eine Gruppe der Formel CONHR^5 ist.

6. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei m gleich 0 ist.
- 5 7. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei m gleich 1 ist und R^3 eine Hydroxygruppe ist, die in ortho-Position zur Amidinogruppe an den Phenylring gebunden ist.
- 10 8. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 7, wobei n gleich 2 ist.
- 15 9. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 8, wobei die Reste R^2 unabhängig voneinander C_1 - C_4 Alkyloxy-, C_1 - C_4 Hydroxyalkyloxy- oder Benzyloxygruppen sind.
- 20 10. Pharmazeutische Zusammensetzungen, die eine Verbindung nach den Ansprüchen 1 bis 9 als Wirkstoff und fakultativ Trägerstoffe und/oder Adjuvanzien enthalten.
- 25 11. Verwendung einer Verbindung oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 10 zur Hemmung von Faktor VIIa.
- 30 12. Verwendung einer Verbindung oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 10 zur Behandlung und/oder Vorbeugung von thromboembolytischen Erkrankungen, arterieller Restenose, Blutvergiftung, Krebs, akuten Entzündungen, oder sonstigen Erkrankungen, die durch Faktor VIIa-Aktivität vermittelt werden.

13. Verwendung einer Verbindung oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 10 zum Einsatz bei der Gefäßchirurgie.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☒ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER: _____**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.